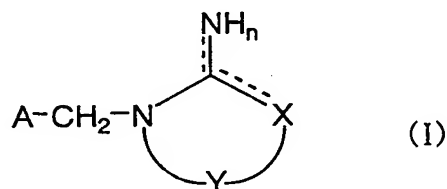




(51) 国際特許分類7 C07D 213/73, 417/06, 401/06, 413/06, 233/88, A61K 31/44, 31/4439, 31/444, 31/506, 31/501, 31/5355, 31/427, 31/4168, A91P 43/00, 25/28		A1	(11) 国際公開番号  WO00/53582
		(43) 国際公開日  2000年9月14日(14.09.00)	
(21) 国際出願番号  PCT/JP00/01190	(22) 国際出願日  2000年3月1日(01.03.00)	(74) 代理人 草間 攻(KUSAMA, Osamu) 〒102-0072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル7階 草間特許事務所 Tokyo, (JP)	(77) 代理人  
(30) 優先権データ 特願平11/57993  1999年3月5日(05.03.99)	JP	(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)	(82) 指定国  
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)		(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 井本昌宏(IMOTO, Masahiro)[JP/JP] 〒662-0054 兵庫県西宮市大谷町11-96-401 Hyogo, (JP) 岩浪辰也(IWANAMI, Tatsuya)[JP/JP] 〒326-0824 栃木県足利市八幡町2丁目34-2-903 Tochigi, (JP) 赤羽美奈子(AKABANE, Minako)[JP/JP] 〒567-0801大阪府茨木市総持寺1丁目1-37-201 Osaka, (JP) 谷 吉弘(TANI, Yoshihiro)[JP/JP] 〒567-0843大阪府茨木市星見町9-38 Osaka, (JP)	
(54)Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS HAVING EFFECT OF ACTIVATING NICOTINIC ACETYLCHOLINE $\alpha 4\beta 2$ RECEPTOR			
(54)発明の名称 ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4\beta 2$ 受容体の活性化作用を有する複素環化合物			
<div style="text-align: center;"> (I)</div>			
(57) Abstract Heterocyclic compounds showing an affinity for nicotinic acetylcholine $\alpha 4\beta 2$ receptor and activating the same to thereby exert a preventive or therapeutic effect on brain diseases. Namely, nicotinic acetylcholine $\alpha 4\beta 2$ receptor activators comprising, as the active ingredient, compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof and drugs containing the same: wherein A represents optionally substituted aryl or an optionally substituted heterocycle; X represents oxygen, sulfur, carbon or nitrogen; dotted lines represent each the presence or absence of a bond; n is an integer of 1 or 2; and Y represents alkylene, etc.			

(57)要約

ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体に親和性を示し、活性化することにより、脳疾患の予防または治療等の効果を発揮する、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化作用を有する複素環化合物の提供であり、次式 (I) :



(式中、Aは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わし、Xは酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、点線は結合の存在あるいは非存在を表わし、nは1または2の整数を表わし、Yはアルキレン等を表わす。) で表わされる化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤、それを含有する医薬である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストラリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルギナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ		TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明 細 書

ニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化作用を有する複素環化合物

## 5 技術分野

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体に親和性を示し、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する作用を有する化合物に関する。

本発明が提供する化合物は、アルツハイマー (Alzheimer) 病、パーキンソン (Parkinson) 病などの神経変性疾患、脳血管性痴呆などの痴呆、ツレット (10 Tourette) 症候群などの運動失調症、脳梗塞慢性期の神経症状、不安および精神分裂病などの神経および精神障害、頭部外傷による脳機能障害などに対する予防薬、または治療薬として有用なものである。

## 背景技術

15 ニコチンは多彩な薬理作用を示すことが知られている。例えば、中枢神経系の作用として、アセチルコリンの遊離促進作用といったコリン作動性神経系の活性化作用 (De Sarno P. & Giacobini E., *J. Neurosci. Res.*, **22**, 194-200(1984)) を示すほか、さらには、モノアミン神経系に対する賦活作用を示すとも報告されている (Levin E. D. & Simon B. B., *Psychopharmacology*, **138**, 217-230(1998))。 (20)

また、ニコチンには、脳血流量の増加作用や、脳内のグルコース利用率の上昇作用など、脳機能を改善する多くの有用な作用が認められている (Decker M. W. et al., *Life Sci.*, **56**, 545-570(1995))。

さらにニコチンには、アルツハイマー (Alzheimer) 病進行中に認められる神経細胞死の原因であると考えられている  $\beta$  - ペプチドのアミロイド化を阻害したり (Salomon A. R. et al., *Biochemistry*, **35**, 13568-13578(1996))、 $\beta$  - アミロイド ( $A\beta$ ) によって惹起される神経細胞死を抑制する細胞保護作用を (25)

有すると報告されている (Kihara T. et al., *Ann. Neurol.*, **42**, 159-163(1997))。さらに最近、ニコチンが炎症性腸炎の治療薬となりうる可能性も示唆されている (Sandborn W. J. et al., *Ann. Intern. Med.*, **126**, 364 (1997))。

5 一方、アルツハイマー (Alzheimer) 病患者においては、注意力・学習・記憶など認知機能を司る重要な神経系の一つであるアセチルコリン神経系の変性が認められており、それに伴い大脳皮質や海馬などのニコチン性アセチルコリン受容体が、顕著に減少していることが知られている (Nordberg A. et al., *J. Neurosci. Res.*, **31**, 103-111(1992))。

10 また、ニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターにより、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化し、アセチルコリン神経系の機能を回復させることが、アルツハイマー (Alzheimer) 病の治療に有益な手段となる可能性が示唆されている (Newhouse P. A. et al., *Psychopharmacology*, **95**, 171-175(1988))。

15

ところで、ニコチン性アセチルコリン受容体は、5つのサブユニットから構成されているイオンチャンネル型の神経伝達物質受容体である。すなわち、アセチルコリンやニコチンなどのアゴニストが、受容体に結合することにより受容体が活性化され、それに伴いチャンネルが開口して、ナトリウムイオンなどのカチオンを細胞外から流入させて、細胞の興奮を引き起こす (Galzi J. L. & Changeux J. P., *Neuropharmacology*, **34**, 563-582(1995))。このアセチルコリンやニコチンなどのアゴニストは、 $\alpha$ サブユニットに存在する特定の部位に結合してその作用を発現しており、この部位はアゴニスト結合部位と呼ばれている。

20 一方、ニコチン性アセチルコリン受容体に対して直接アゴニスト作用は示さないものの、アセチルコリンの作用を増強して細胞を活性化するガラントミン (Gallantamine) 等の化合物の存在が知られている。これらの化合物は、アゴニスト結合部位とは明らかに異なるアロステリック部位を介して作用しているものであ

る (Schrattenholz A. et al., *Mol. Pharmacol.*, **49**, 1-6(1996))。このような、間接的にニコチン性アセチルコリン受容体を活性化する化合物は、モジュレーターと呼ばれており、その医薬品としての応用が期待されている (Lin N.-H. & Meyer M. D., *Exp. Opin. Ther. Patents*, **8**, 991-1015(1998))。

- 5     本明細書においては、アゴニストおよびモジュレーターという用語は、この意味で使用している。

ニコチン性アセチルコリン受容体は、アルツハイマー (Alzheimer) 病以外にもパーキンソン (Parkinson) 病などの神経変性疾患や、痴呆、不安、精神分裂病など、数多くの神経あるいは精神疾患に関与すると考えられている (Barrantes F. J., in *The Nicotinic Acetylcholine Receptor*, ed Barrantes F. J., Springer, 1997, p175-212; Lena C. & Changeux J.-P., *J. Physiol. (Paris)*, **92**, 63-74(1998))。

とりわけ、脳梗塞等によって起こる脳血管性痴呆の患者においては、脳血流量  
15   は低下していることが知られていることから (高木繁治、現代医療、**28**巻、115  
7-1160(1996); Tachibana H. et al., *J. Gerontol.*, **39**, 415-423(1984))、脳  
血流量増加作用を示すニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモ  
ジュレーターは、この分野での治療薬としての可能性が示唆されている。

さらに、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストあるいはそのモジュレー  
20   ターは、鎮痛作用を示すことも最近になって明らかにされてきた (Bannon A. W.  
et al., *Science*, **279**, 77-81(1998))。

ニコチン自身は、当然ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストとして作用  
する。例えば、実際にニコチンをアルツハイマー (Alzheimer) 病患者に投与す  
25   ると、注意力や短期記憶力の回復が認められて、その症状を改善することが明ら  
かにされている (Newhouse P. A. et al., *Drugs & Aging*, **11**, 206-228(1997)  
)。しかしながら、ニコチンには一般によく知られている嗜癖性があることに加

え、経口投与した際の生物学的利用率が低いことや、循環器系への副作用が強いことなどの欠点も合わせ持つ。

したがって、ニコチンに代わる嗜癖性が少なく、経口投与した際の生物学的利用率が高く、また循環器系などへの副作用が少ないニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターが医薬品として求められている (Maelicke A. & Albuquerque E. X., *Drug Discovery Today*, 1, 53-59(1996) ; Holladay M. W. et al., *J. Med. Chem.*, 40, 4169-4194(1997))。

一方、ニコチン性アセチルコリン受容体には、いくつかのサブタイプが知られており (Shacka J. J. & Robinson S. E. T., *Med. Chem. Res.*, 1996, 444-464)、中枢神経系には主として $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプの受容体が存在する。また、運動神経系の神経-筋接合部には、 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$  (あるいは $\alpha 1 \beta 1 \epsilon \delta$ ) サブタイプの受容体が存在し、自律神経系の神経節や副腎には $\alpha 3 \beta 4$ サブタイプの受容体が存在する。

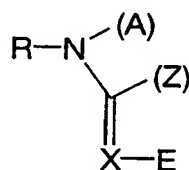
コリン作動性神経系の活性化や脳血流量の増加作用などは、中枢神経系の $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプの受容体を介して起こると考えられており、上述したニコチンの循環器系に対する作用は、主に末梢神経系に存在するサブタイプの受容体に作用することによって惹起される。

したがって、 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプ、および $\alpha 3 \beta 4$ サブタイプ受容体に親和性を持たず、 $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプの受容体のみに選択的に作用する化合物を創製すれば、そのような化合物は、副作用のない医薬品として極めて有用であると考えられる。

かかる観点より、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に選択的なアゴニストあるいはモジュレーターを医薬品として開発しようとする試みが検討されており、例えば、ABT-418 (Arneric S. P. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270, 310-318(1994); Decker M. W. et al., *J. Pharmacol. Exp. Th*

er., **270**, 319-328 (1994))、A B T-0 8 9 (Sullivan J. P. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**, 235-246 (1997); Decker M. W. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**, 247-258 (1997))、G T S-2 1 (Arendash G. W. et al., *Brain Res.*, **674**, 252-259 (1995); Briggs C. A. et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **57**, 231-241 (1997))、R J R-2 4 0 3 (Bencherif M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **279**, 1413-1421 (1996); Lippiello P. M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **279**, 1422-1429 (1996))、S I B-1 5 0 8 Y (Cosford N. D. P. et al., *J. Med. Chem.*, **39**, 3235-3237 (1996); Lloyd G. K. et al., *Life Sci.*, **62**, 1601-1606 (1995))、およびS I B-1 5 5 3 A (Lloyd G. K. et al., *Life Sci.*, **62**, 1601-1606 (1995))などの開発コードで示される化合物が研究されている。

また、欧州特許出願公開公報E P 6 7 9 3 9 7 - A 2には、次式で示される置換アミン誘導体を脳機能障害の予防および治療に使用する医薬に関する開示がある。



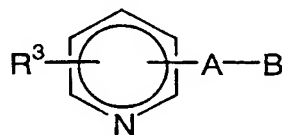
[式中、Rは水素、あるいは場合により置換されたアシル、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基を表わし、Aは水素、アシル、アルキル、またはアリール系の単官能基を表わすか、あるいはZ基に結合する二官能基を表わし、Eは電子吸引基を表わし、Xは-CH=または=N-基を表わし、-CH=基はH原子の代わりにZ基に結合することが可能であり、Zはアルキル、-O-R、-S-R、-NR<sub>2</sub>系の単官能基を表わすか、あるいはA基またはX基に結合する二官能基を表わす]。

しかしながら、この特許出願に開示された化合物群が、ニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体を選択的に活性化するものであることは、教示されていない。

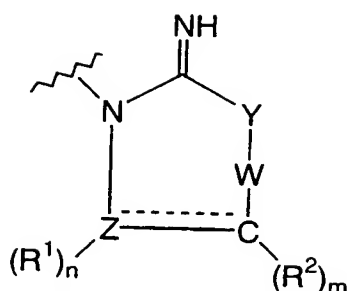
- 5 一方、本発明に含まれる化合物群と同じ骨格を持つ化合物として、農薬イミダクロプリド (Imidacloprid) が知られている。イミダクロプリドは、PC12細胞のニコチン性アセチルコリン受容体に対して、電気生理学的に部分的アゴニストとして作用すること (Nagata K. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **285**, 731-738 (1998)) や、イミダクロプリド (Imidacloprid) あるいはその代謝物および類縁化合物が、マウス脳のニコチン性アセチルコリン受容体に親和性を有していること (Lee Chao S. & Casida E., *Pestic. Biochem. Physiol.*, **58**, 77-88 (1997); Tomizawa T. & Casida J. E., *Br. J. Pharmacol.*, **127**, 115-122 (1999); Latli B. et al., *J. Med. Chem.*, **42**, 2227-2234 (1999)) は明らかになっているが、イミダクロプリド誘導体がニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体  
15 を選択的に活性化させるという報告はない。

また、特開平10-226684号公開公報には、次式の (N-(ピリジニルメチル)-ヘテロサイクリック) イリデンアミン化合物、ならびにその薬剤学的に許容しうる塩類、およびそのプロドラッグが開示されている。

20



[式中、Aは-CH(R)-であり、R<sup>3</sup>は水素原子または所望により置換された (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキルであり、Bは次式の基を示す]



しかしながら、ここに記載された化合物群は、ニコチン受容体に弱い親和性を示すことは開示されているものの、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体へ選択的に作用すること、また、これらの化合物がニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストあるいはモジュレーターとして作用することは開示されていない。

このように、ニコチンに代わる、経口投与が可能であり、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に選択的なアゴニスト、あるいはモジュレーターを医薬として開発しようとする試みは、これまでに数多く行われてきているものの、いまだ満足する医薬品が得られていないのが実状である。

したがって、本発明は、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体に選択的に結合し、血圧や心拍数など循環器系への副作用を極力抑えつつ、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することによって、予防または治療が可能と考えられる疾患に対する、より安全な予防薬または治療薬を提供するものである。

より具体的には、ニコチン性アセチルコリン受容体を活性化することによって予防または治療が可能と考えられる疾患、例えば、痴呆、老年痴呆、初老期痴呆、アルツハイマー (Alzheimer) 病、パーキンソン (Parkinson) 病、脳血管性痴呆、エイズ関連痴呆、ダウン症における痴呆、ツレット (Tourette) 症候群、脳梗塞慢性期の神経症状、頭部外傷による脳機能障害、不安、精神分裂病、うつ病、ハンチントン病、疼痛などの予防または治療に用いることができる医薬品を提

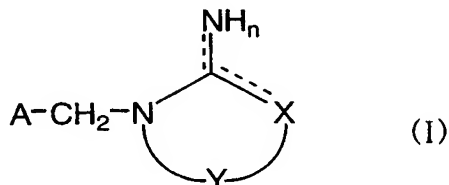
供するものである。

# 発明の開示

本発明者らは、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体を選択的に活性化する物質の検索について鋭意研究を重ねた結果、一般式 (I) で示される化合物、またはそれらの薬理学的に許容される塩が、ニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体に対する結合能が高く、受容体に対するアゴニストまたはモジュレーターとして作用して、受容体を活性化するものであることを新規に見出して、本発明を完成させた。

10

すなわち、本発明は、次の一般式 (I) :



{式中、

Aは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わし、

Xは、酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、

点線は、結合の存在あるいは非存在を表わし、

nは、1または2の整数を表わし、そして、

Yは、

20 (1) Xが酸素原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH_2-CH_2-O-$  または  $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$  を表わし、

(2) Xが硫黄原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH(R^1)-CH_2-S-$ 、 $-C(R^2)=C(R^3)-S-$  または  $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$  [式中、 $R^1 \sim R^3$ は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基を示す

]を表わし、

(3) Xが炭素原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=C(R^4)-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  または  $-N=C(R^7)-CH=CH-$  [式中、 $R^4 \sim R^7$ は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基を示す]を表わし、

(4) Xが窒素原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-CH=C(R^8)-N=$  または  $-CH=C(R^9)-CH=N-$  [式中、 $R^8$  および  $R^9$  は、水素原子または置換されていてもよいフェニル基を示す]を表す。}

で表わされる化合物、およびこれらの薬理学的に許容される塩に関する。

また本発明は、これらの化合物およびその塩を有効成分とする、ニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体活性剤にも関する。

さらに本発明は、これら化合物およびその塩の、脳循環疾患、神経変性性疾患などの予防または治療薬としての使用に関する。

#### 発明を実施するための最良の方法

本発明化合物の薬理学的に許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびフマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、メタン

スルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩等をあげることができる。

本発明が提供する式(I)の化合物において、置換基「A」は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わすが、そのようなアリール基の好ましい例としては、フェニル基、ナフチル基等があげられる。また、アリール基の環上に置換基を有する場合の好ましい置換基の例としては、

炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基等があげられ、置換アリール基の具体例としては、メチルフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基、ニトロフェニル基、シアノフェニル基等を例示できる。

- 5      また、置換基「A」で示される複素環基としては、1～3個の同一または異なる硫黄原子、窒素原子、酸素原子を含む5員環、6員環の複素環基、およびこれらが縮環した複素環、例えばチオフェン、フラン、ピラン、ピロール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、キノリン、イソキノリン、
- 10    アザインドール、テトラヒドロピリミジン等があげられる。

これらの複素環基が、その環上に置換基を有する場合において、その好ましい置換基の例としては、炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子等があげられる。したがって、置換複素環基の具体例としては、2-メチルピリジン、2-クロロピリジン、2-フルオロピリジン、2-ブロモピリジン、3-ブロモピリジン、2, 3-ジクロロピリジン、2-クロロチアゾール、3-メチルイソキサゾール等を例示できる。

- 15    式 (I) 中の点線は、結合の存在あるいは非存在を表わし、n の数と一緒になつて次の構造を表わしている。すなわち、
- n が 1 の場合には、二重結合は複素環を構成する炭素原子と当該炭素原子上の置換基の窒素原子との間に存在してイミノ基を表わし、
- 20    n が 2 の場合は、二重結合は複素環を構成する炭素原子と X で表わされる炭素原子または窒素原子との間に存在し、複素環を構成する炭素原子上の置換基はアミノ基となっていることを表わす。

- また、X は酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、Y とともに
- 25    にその部分構造として、

(1) X が酸素原子の時、 $-Y-X-$  で、 $-CH_2-CH_2-O-$  または  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$  を表わし、

(2) Xが硫黄原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH(R^1)-CH_2-S-$ 、 $-C(R^2)=C(R^3)-S-$  または  $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$  [式中、 $R^1 \sim R^3$ は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基を示す] を表わし、

5 (3) Xが炭素原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=C(R^4)-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  または  $-N=C(R^7)-CH=CH-$  [式中、 $R^4 \sim R^7$ は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基を示す] を表わし、

10 (4) Xが窒素原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-CH=C(R^8)-N=$  または  $-CH=C(R^9)-CH=N-$  [式中、 $R^8$ および $R^9$ は、水素原子または置換されていてもよいフェニル基を示す] を表わす、  
などがあげられる。

15

具体例として、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ の炭素数1～4のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等があげられる。

また、置換されていてもよいフェニル基としては、無置換のフェニル基のほか  
20 、メチル基、エチル基などの炭素数1～4の低級アルキル基や、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基等があげられる。

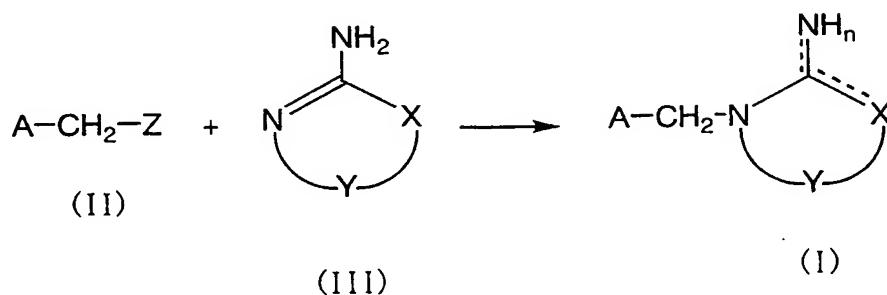
ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

本発明の有効成分として用いられる一般式(I)で示される化合物は、種々の  
25 方法により製造できるが、例えば以下の方法1～4を挙げることができる。

なお、以下の反応式においてA、X、Yおよびnは前記の意味を有する。

方法 1

次の反応式に従い、式 (I I) で表わされる化合物を、式 (I I I) で表わされる化合物と反応させることにより、化合物 (I) が得られる。



5

(式中、Zは、含窒素複素環の窒素原子との反応を促進しうる脱離基、例えば、ハロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、アシルオキシ基、置換アシルオキシ基等を表わす)

10

反応させる式 (I I I) の化合物の多くは市販されているが、当技術分野において公知の方法を用いて合成することもできる。

式 (I I) の化合物と式 (I I I) の化合物から化合物 (I) を得る反応は、通常、アルコール類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、炭化水素類、エーテル類等を単独、あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて有機塩基または無機塩基の存在下に、 $-20^{\circ}\text{C}$  から反応混合物の還流温度までの範囲で実施できる。

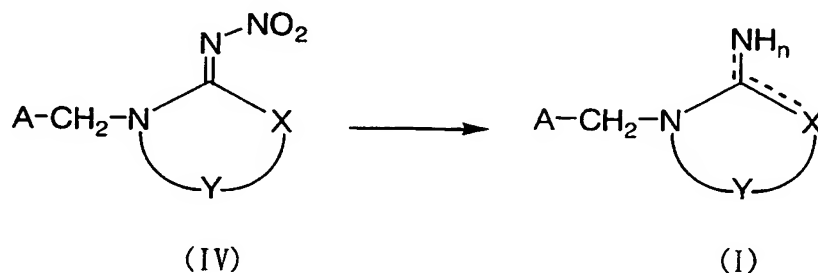
溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、ケトン類としては、アセトン、メチルエチルケトン等を、ニトリル類としては、アセトニトリル、プロピオニトリル等を、エステル類としては酢酸エチルを、アミド類としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル

ピロリドン、ヘキサメチルホスホロアミド等を、炭化水素類としては、ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素、およびペンタンやヘキサン等の脂肪族炭化水素を、エーテル類としては、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等を挙げることができる。

- 5 反応に用いる有機塩基としては、トリエチルアミン、コリジン、ルチジン、カリウム *t*-ブトキシド等を、無機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示することができる。

## 10 方法2

次の反応式に従い、式 (I V) で表わされる化合物のニトロ基を除去することにより、化合物 (I) が得られる。



- 15 上記の反応式で、式 (I V) で表わされる化合物は、公知の方法 (Moriya K. et al., *J. Pesticides Sci.*, **18**, 119-123 (1993)) により合成することができる。

式 (I V) の化合物のニトロ基を除去する方法は、ニトロアルギニンを含むペプチドの脱保護に利用された公知の方法 (Freidinger R. M. et al., *J. Org. Chem.*, **43**, 4800-4803 (1978)) に準じて行うことができる。

この反応は、通常水またはアルコール類、アミド類、酸類等を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて緩衝作用のある有機塩類または無機塩類の存在下

に、 $-20^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ までの範囲で、還元剤を作用させて行う。

溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、アミド類としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリアミド等を、酸類としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等を挙げることができる。

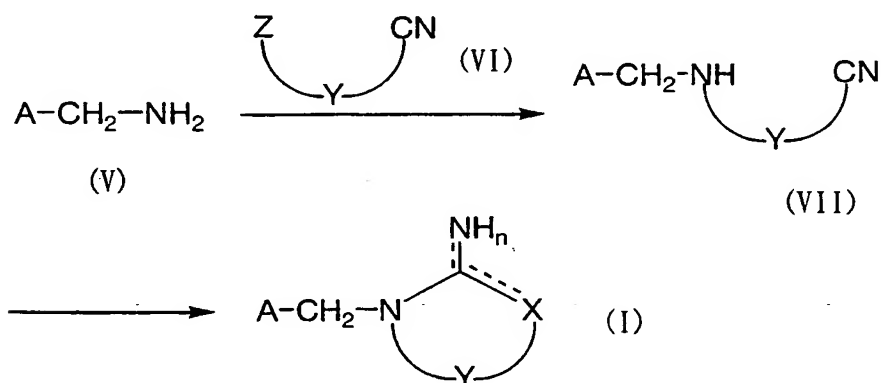
また、緩衝作用のある有機塩類または無機塩類としては、酢酸アンモニウム、トリエチルアミン、ピリジン、リン酸塩等が例示できる。還元剤としては三塩化チタンが好ましい。

10

### 方法3

次の反応式に従い、式(V)で表わされる化合物を、式(VI)で表わされる化合物と反応させて中間体(VII)に誘導した後、環化反応を行うことにより化合物(I)が得られる。

15



(式中、Zは前記と同じ意味を表わす)

式(V)の化合物は市販されているか、または当技術分野において公知の方法を用いて合成可能である。式(VI)の化合物としては、4-ブロモブチロニトリルあるいは5-ブロモバレロニトリルを例示できる。

20

式(V)の化合物と式(VI)の化合物と反応させて中間体(VII)を得る反応は、通常アルコール類、ケトン類、ニトリル類、エステル類、アミド類、炭化水素類、エーテル類等を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて有機塩基または無機塩基の存在下に、 $-20^{\circ}\text{C}$ から反応混合物の還流温度までの範囲で実施できる。

溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、ケトン類としては、アセトン、メチルエチルケトン等を、ニトリル類としては、アセトニトリル、プロピオニトリル等を、エステル類としては酢酸エチルを、アミド類としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリアミド等を、炭化水素類としては、ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素、およびペンタンやヘキサン等の脂肪族炭化水素を、エーテル類としては、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等を挙げることができる。

反応に使用する有機塩基としては、トリエチルアミン、コリジン、ルチジン、カリウム t-ブトキシド等を、また、無機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示できる。

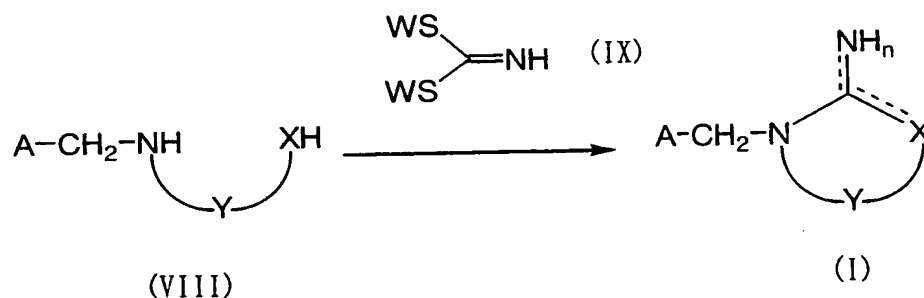
化合物(VII)を環化反応により化合物(I)へ変換する反応は、通常の場合、無溶媒または炭化水素類を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じてアルミニウム試薬の存在下に、室温から $200^{\circ}\text{C}$ までの範囲で実施できる。

溶媒として用いる炭化水素類としては、ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素、およびペンタンやヘキサン等の脂肪族炭化水素を挙げることができる。

アルミニウム試薬の例としては、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、塩化ジメチルアルミニウム、塩化ジエチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウム等が挙げられる。

## 方法 4

次の反応式に従い、式 (VIII) で表わされる化合物を、式 (IX) で表わされる化合物と反応させることにより、化合物 (I) が得られる。



5

(式中、Wはアルキル基、置換アルキル基、アリール基または置換アリール基を示す)

式 (VIII) の化合物は、公知の方法 (Moriya K. et al., *J. Pesticides Sci.*, **18**, 119-123 (1993)) により合成できる。また、式 (IX) の化合物は、公知の方法 (Habicher W-D. & Mayer R., *Z. Chem.*, **12**, 459-460 (1968)) により合成できる。

式 (VIII) の化合物と式 (IX) の化合物から化合物 (I) を得る反応は、通常、アルコール類、アミド類、炭化水素類、エーテル類等を単独あるいは混合して溶媒とし、必要に応じて有機塩基または無機塩基の存在下に、室温から反応混合物の還流温度までの範囲で実施できる。

溶媒として用いるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール等を、アミド類としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリアミド等を、炭化水素類としては、ベンゼンやトルエン等の芳香族炭化水素、およびペンタンやヘキサン等の脂肪族炭化水素を、エーテル類としては、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-

ジオキサン等を挙げることができる。

反応に使用する有機塩基としては、トリエチルアミン、コリジン、ルチジン、カリウム  $\alpha$ -ブトキシド等を、また、無機塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示  
5 することができる。

以上の各方法により得られた本発明化合物（I）は、必要に応じて上記した種々の有機酸あるいは無機酸と造塩することにより、薬理学的に許容される塩へ誘導することができる。また、再結晶やクロマトグラフィー等の手段により精製す  
10 ることもできる。

さらに、本発明化合物（I）の中には異性体が存在するものもあるが、本発明においてはこれら異性体も本発明の化合物に含まれ、これらは種々の方法により分離して単一の化合物とすることができるほか、これら異性体の混合物も本発明に含まれる。  
15

一般式（I）で表わされる本発明により提供される化合物は、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体と選択的に結合し、アゴニストまたはモジュレーターとして作用してニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体を活性化することができる。したがってこれら化合物は、例えば、痴呆、老年痴呆、  
20 初老期痴呆、アルツハイマー（Alzheimer）病、パーキンソン（Parkinson）病、脳血管性痴呆、エイズ関連痴呆、ダウン症における痴呆、ツレット（Tourette）症候群、脳梗塞慢性期の神経症状、頭部外傷による脳機能障害、不安、精神分裂病、うつ病、ハンチントン病、疼痛等に対する予防薬および治療薬として有用である。

25 本発明化合物、またはその薬理学的に許容される塩を医薬組成物として投与する場合、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等の剤型で経口的に、あるいは、注射用蒸留水もしくはそれ以外の薬学的に許容しうる液との溶

液剤または懸濁剤などの注射剤や、経皮パッチ、経鼻スプレー、坐剤等の剤型で非経口的に投与することができる。

これらの製剤を製造する場合には、本発明に係る化合物と、薬学的に認められる製剤用の担体、賦形剤、香味剤、安定剤等とを製剤化の常法に従って混和する

5 ことによって調製することができる。

製剤用の担体や賦形剤などの例としては、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、シクロデキストリン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、シリカ、乳糖、結晶セルロース、砂糖、デンプン、リン酸カルシウム、植物油、カルボキシメチルセル  
10 ルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、水、エタノール、グリセリン、マンニトール、シロップ等が挙げられる。

注射用の水溶液としては、ブドウ糖等を含む等張液等があげられ、ポリエチレングリコールのような適当な溶解補助剤等と併用してもよい。また、緩衝剤、安定剤、保存剤、酸化防止剤等を配合してもよい。

15 このようにして得られる製剤は、例えばヒトをはじめとする哺乳動物に対して投与することができる。投与経路としては、経口投与、経皮投与、経鼻投与、直腸内投与、局所投与などが好ましい。

これら化合物の投与量は、投与方法、投与対象者の体重・年齢・症状等により変動するが、経口投与の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.00  
20 1～1000mg/kg体重、好ましくは約0.01～100mg/kg体重、より好ましくは約0.1～10mg/kg体重である。非経口的に投与する場合は、例えば注射剤の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.0000  
1～10mg/kg体重程度、好ましくは約0.0001～1mg/kg体重程度、より好ましくは約0.001～0.1mg/kg体重程度を、静脈内注射に  
25 より投与するのが好ましい。これらの量を、1日1回から3回程度に分けて投与する。

ニコチン性アセチルコリン受容体への結合能を調べる方法は、サブタイプ毎に異なる。 $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する化合物の結合能は、ラットの全脳をホモジナイズして膜標品を調製し、これに $[^3\text{H}]$ -サイチシン (Cytisine) が結合するのを、被験物質が阻害する割合を測定すること  
5 ことで調べることができる。

また、 $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する化合物の結合能は、ラットの筋肉をホモジナイズして、これに $[^3\text{H}]$ - $\alpha$ -ブンガロトキシシン (Bungarotoxin) が結合するのを、被験物質が阻害する割合を測定  
10 することで調べることができる。

ヒト $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体におけるアゴニスト作用は、クローニングしたヒトニコチン性アセチルコリンレセプター $\alpha 4$ サブユニットおよび $\beta 2$ サブユニットのcDNAから対応するcRNAを調製し、これをアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の卵母細胞 (Oocytes) に注入して形成させたヒトニコチン性アセチルコリン受容体を用いて、膜電位固定法に  
15 より被験物質を灌流液に添加した時に惹起される応答反応を、電氣的に測定することで調べることができる。

## 実施例

次に、実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。

### 20 実施例1：方法1による合成例

#### 2-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-3-イミノ-6-フェニル-2,3-ジヒドロピリダジン [化合物44] の合成

2-クロロ-5-クロロメチルピリジン塩酸塩300mg (1.5mmol) をジクロロメタンに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて振り混ぜ  
25 たのち、有機層を分離して炭酸カリウムで乾燥して溶媒を減圧で溜去した。得られた油状残分と、3-アミノ-6-フェニルピリダジン171mg (1mmol) を、ジメチルホルムアミド5mlに溶かして80℃で8時間加熱した。室温

まで冷却したのち 2-プロパノールで希釈し、析出した結晶を濾取して、減圧加熱乾燥することにより表題化合物の塩酸塩 243mg (収率 73%) を得た。

以下の化合物は、この実施例 1 の方法に準じて合成した。

- 化合物 1 : 2-イミノ-3-(3-ピリジル)メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール ;
- 化合物 2 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール ;
- 化合物 3 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-メチル-2, 3-ジヒドロチアゾール ;
- 10 化合物 4 : 2-イミノ-3-(3-ピリジル)メチルチアゾリジン ;
- 化合物 5 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノチアゾリジン ;
- 化合物 6 : 6-クロロ-2-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-3-イミノ-2, 3-ジヒドロピリダジン ;
- 15 化合物 7 : 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-1, 2-ジヒドロピリジン ;
- 化合物 8 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール ;
- 化合物 9 : 2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチルイミダゾール ;
- 20 化合物 10 : 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン ;
- 化合物 11 : 3-(6-ブロモ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール ;
- 25 化合物 12 : 3-(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール ;
- 化合物 16 : 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-3, 4,

5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン;

化合物17: 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 3-チアジン;

化合物18: 3-(6-フルオロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メ  
5 チル-2, 3-ジヒドロチアゾール;

化合物19: 3-(6-ブromo-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチ  
ル-2, 3-ジヒドロチアゾール;

化合物20: 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4, 5-  
ジメチル-2, 3-ジヒドロチアゾール;

10 化合物21: 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-4-エチル-2-イミ  
ノ-2, 3-ジヒドロチアゾール;

化合物22: 5-クロロ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミ  
ノ-1, 2-ジヒドロピリジン;

化合物23: 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-3-メチ  
15 ル-1, 2-ジヒドロピリジン;

化合物24: 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-5-メチ  
ル-1, 2-ジヒドロピリジン;

化合物25: 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチ  
ル-1, 2-ジヒドロピリジン;

20 化合物26: 2-イミノ-1-(3-ピリジル)メチル-1, 2-ジヒドロピリ  
ジン;

化合物27: 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチ  
ルチアゾリジン;

化合物28: 3-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノオキサゾリジ  
25 ン;

化合物30: 3-(5-ブromo-3-ピリジル)メチル-2-イミノ-4-メチ  
ル-2, 3-ジヒドロチアゾール;

- 化合物 3 1 : 3 - (4 - クロロベンジル) - 2 - イミノチアゾリジン ;
- 化合物 3 2 : 2 - イミノ - 3 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) メチルチアゾリジン ;
- 化合物 3 3 : 2 - イミノ - 3 - (4 - ピリダジニル) メチルチアゾリジン ;
- 5 化合物 3 4 : 3 - (2 - クロロ - 5 - チアゾリル) メチル - 2 - イミノチアゾリジン ;
- 化合物 3 5 : 2 - イミノ - 3 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) メチルチアゾリジン ;
- 化合物 3 6 : 2 - イミノ - 4 - メチル - 3 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 10 化合物 3 7 : 3 - (2 - クロロ - 5 - チアゾリル) メチル - 2 - イミノ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 化合物 3 8 : 3 - (5, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 15 化合物 3 9 : 2 - イミノ - 4 - メチル - 3 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 化合物 4 0 : 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 化合物 4 1 : 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 20 化合物 4 2 : 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 化合物 4 3 : 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - フェニルチアゾリジン ;
- 25 化合物 4 4 : 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 3 - イミノ - 6 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロピリダジン ;
- 化合物 4 5 : 3 - イミノ - 6 - フェニル - 2 - (3 - ピリジル) メチル - 2, 3

ージヒドロピリダジン；

化合物 46：1-（6-クロロ-3-ピリジル）メチル-2-イミノ-5-フェニル-1, 2-ジヒドロピリミジン；

5 化合物 47：1-（6-クロロ-3-ピリジル）メチル-2-イミノ-5-ニトロ-1, 2-ジヒドロピリジン；

化合物 48：2-イミノ-1-（6-メチル-3-ピリジル）メチル-1, 2-ジヒドロピリジン；

化合物 49：2-イミノ-3-（3-ピリダジニル）メチルチアゾリジン；

10 化合物 50：2-アミノ-1-（2-クロロ-5-チアゾリル）メチルイミダゾール；

化合物 51：2-アミノ-1-（6-クロロ-3-ピリジル）メチル-4, 5-ジメチルイミダゾール；

化合物 52：2-アミノ-1-（5-ピリミジル）メチルイミダゾール；

15 化合物 53：2-アミノ-1-（6-クロロ-3-ピリジル）メチル-4-メチルイミダゾール；

化合物 54：2-アミノ-1-（5, 6-ジクロロ-3-ピリジル）メチルイミダゾール；

化合物 55：2-アミノ-1-（3-ピリジル）メチルイミダゾール；

20 化合物 56：2-アミノ-1-（6-メチル-3-ピリジル）メチルイミダゾール；

化合物 57：3-（4-クロロベンジル）-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 58：2-アミノ-1-（4-クロロベンジル）イミダゾール；

25 化合物 59：2-アミノ-1-（7-アザ-3-インドリル）メチルイミダゾール；

化合物 60：3-（3, 4-ジクロロベンジル）-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチアゾール；

化合物 6 1 : 2-イミノ-3-(3-ニトロベンジル)-2, 3-ジヒドロチア  
ゾール ;

化合物 6 2 : 2-イミノ-3-(4-ニトロベンジル)-2, 3-ジヒドロチア  
ゾール ;

5 化合物 6 3 : 2-イミノ-3-(4-メチルベンジル)-2, 3-ジヒドロチア  
ゾール ;

化合物 6 4 : 2-イミノ-3-(3-トリフルオロメチルベンジル)-2, 3-  
ジヒドロチアゾール ;

10 化合物 6 5 : 3-(4-シアノベンジル)-2-イミノ-2, 3-ジヒドロチア  
ゾール ;

化合物 6 6 : 3-(7-アザ-3-インドリル)-2-イミノ-2, 3-ジヒド  
ロチアゾール ;

#### 実施例 2 : 方法 2 による合成例

15 1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノイミダゾリジン [化合物  
1 3] の合成

窒素雰囲気下、1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-ニトロイミ  
ノイミダゾリジン 335 mg (1.3 mmol) を 20 ml のメタノールに懸濁  
して、これに 20% 三塩化チタン 6 ml を加えて室温で 1 時間 20 分攪拌した。

20 反応混合物を減圧濃縮したのち、残分を氷冷して 50% 水酸化ナトリウム水溶液  
を加え、析出した不溶物を、セライトを用いて濾去し濾液を減圧濃縮した。得ら  
れた残分にジクロロメタン+メタノール (20 : 1) 混合溶媒を加えて、再び不  
溶物を濾去し濾液を減圧濃縮した。この濃縮残分を、アミノプロピル化シリカゲ  
ル (Chromatorex NH-type ; 富士シリシア製) を用いたカラムクロマトグラフィ  
25 ー (溶出溶媒 ; ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) により精製して、1-  
(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノイミダゾリジンを無色結晶性  
固体として 182 mg (収率 66%) 得た。これをメタノールに溶解し、フマル

酸 100 mg (0.862 mmol) を加えて均一溶液としたのち減圧濃縮した。得られた結晶性残分に、アセトニトリルを加えて濾取して減圧加熱乾燥することにより表題化合物のフマル酸塩 222 mg を得た。

5 実施例 3：方法 3 による合成例

1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノピロリジン [化合物 14]  
1] の合成

(6-クロロ-3-ピリジル)メチルアミン 713 mg (5 mmol)、4-  
ブromobutyronitrile 745 mg (5 mmol) および炭酸カリウム 1.04 g  
10 (7.5 mmol) を 15 ml のジメチルホルムアミド中で室温 17 時間攪拌した。  
溶媒を減圧溜去したのち、残分にジクロロメタンと水を加えて振り混ぜた。有機層を分離して硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた粗生成物を  
アミノプロピル化シリカゲル (Chromatorex NH-type; 富士シリシア製) を用いた  
カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1)  
15 により精製すると 4-(6-クロロ-3-ピリジル)メチルアミノブチロニトリル  
が無色油状物として 505 mg (収率 48%) 得られた。この 4-(6-クロ  
ロ-3-ピリジル)メチルアミノブチロニトリル 500 mg (2.38 mmol)  
) をアルゴンガス雰囲気下に 15 ml のトルエンに溶解し、1 M トリメチルアル  
ミニウム / n-ヘキサン溶液 2.6 ml を加えて、90℃で 14 時間加熱還流  
20 した。室温まで冷却したのちクロロホルム 10 ml、メタノール 5 ml、水 1 ml  
を順に加え、析出したゲルを濾去した。濾液を減圧濃縮し得られた残分を、ア  
ミノプロピル化シリカゲル (Chromatorex NH-type; 富士シリシア製) を用いた  
カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ジクロロメタン: メタノール = 50:1)  
) により精製して、1-(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-2-イミノピロ  
25 リジンを黄色油状物として 452 mg (収率 90%) 得た。この化合物の一部 2  
10 mg (1 mmol) をメタノールに溶解し、フマル酸 116 mg (1 mmol)  
1) を加えて均一溶液としたのち減圧濃縮した。得られた油状残分にアセトニト

リルを加えて結晶化させ、析出した結晶を濾取して減圧加熱乾燥することにより、表題化合物のフマル酸塩 309 mg を得た。

化合物 15 : 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノピペリジンも、この実施例 3 の方法に準じて合成した。

5

#### 実施例 4 : 方法 4 による合成例

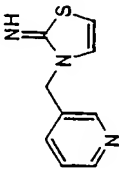
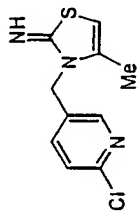
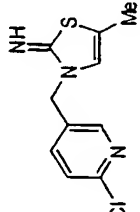
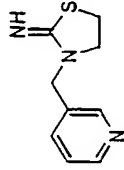
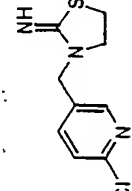
#### 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロピリミジン [化合物 29] の合成

N - (3 - アミノプロピル) - N - [(6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル]  
10 アミン塩酸塩 237 mg (1 mmol) と、イミド炭酸ジチオメチルエステル 303 mg (2.5 mmol) を 5 ml のジメチルホルムアミドに溶かし、90℃で1時間50分加熱攪拌した。溶媒を減圧溜去したのち、残分をアミノプロピル化シリカゲル (Chromatorex NH-type ; 富士シリシア製) を用いたカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; ジクロロメタンからジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) に付して精製し、1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イ  
15 ミノ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロピリミジンを無色油状物として 77 mg (収率 34%) 得た。このものを 5 ml のメタノールに溶解し、0.01 ml の 4 M 塩酸 - ジオキサンを加えて室温で 5 分間攪拌したのち減圧濃縮した。得られた油状残分にアセトンを加えて結晶化させ、析出した結晶を濾取して、減  
20 圧加熱乾燥することにより、表題化合物の 2 塩酸塩 14 mg を無色結晶として得た。

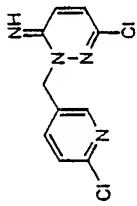
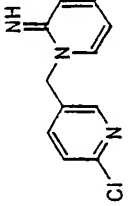
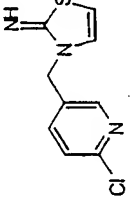
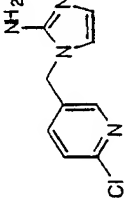
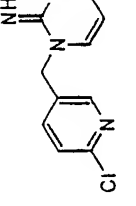
以上の実施例で合成した化合物 1 ~ 化合物 66 の物性データを、まとめ第 1 表 ~ 第 14 表に示す。

25

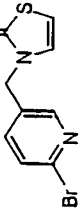
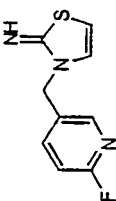
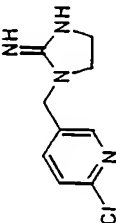
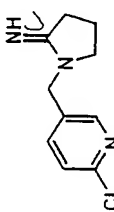
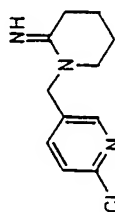
第1表

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
1		フマル酸	無色結晶 97-101°C アセトン	m/z 192 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S	8.55 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.51 (dd, J=1.3, 4.7Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.38 (dd, J=4.7, 7.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.31 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.99 (s, 2H)
2		フマル酸	乳白色結晶 156-159°C アセトン	m/z 240 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> S	8.31 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.68 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
3		フマル酸	乳白色結晶 160-162°C アセトン	m/z 240 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> S	8.41 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)
4		フマル酸	無色結晶 134-138°C アセトン	m/z 194 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S	8.53 (m, 2H), 7.73 (dd, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 7.40 (dd, J=4.8, 7.7Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.66 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.30 (t, J=7.1Hz, 2H)
5		フマル酸	無色結晶 181-182°C アセトン	m/z 228 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> S	8.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.81 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.65 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.28 (t, J=6.9Hz, 2H)

第2表

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
6		フマル酸	淡褐色結晶 170-174°C アセトニトリル	m/z 255 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	8.43 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.35 (s, 2H)
7		フマル酸	橙色結晶 156-159°C アセトニトリル	m/z 220 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub>	8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.86 (dd, J=6.7, 8.6Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.90 (dd, J=6.8, 8.6Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.56 (s, 2H)
8		フマル酸	乳白色結晶 166-167°C アセトニトリル	m/z 226 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> S	8.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.33 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.01 (s, 2H)
9		フマル酸	淡黄色結晶 168-169°C アセトン	m/z 209 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>4</sub>	8.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.69 (dd, J=2.5, 8.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.94 (br, 2H), 6.83 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.68 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.06 (s, 2H)
10		フマル酸	乳白色結晶 155-158°C アセトニトリル	m/z 221 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>4</sub>	8.70 (dd, J=2.1, 4.1Hz, 1H), 8.50 (dd, J=2.1, 6.5Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.88 (dd, J=4.1, 6.5Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.42 (s, 2H)

第 3 表

化合物 番号	化 学 構 造	塩	性 状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
11		フマル酸	乳白色結晶 149-152°C アセトニトリル - エタノール	m/z 270 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> S	8.38 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.11 (br, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.36 (br, 1H), 5.00 (s, 2H)
12		フマル酸	無色結晶 153-155°C アセトン	m/z 210 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> FN <sub>3</sub> S	8.25 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.19 (dd, J=2.7, 8.4Hz, 1H), 7.10 (br, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.40 (br, 1H), 5.04 (s, 2H)
13		フマル酸	無色結晶 145-149°C アセトニトリル	m/z 211 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub>	8.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.52 (m, 4H)
14		フマル酸	無色結晶 142-145°C アセトニトリル	m/z 210 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub>	8.43 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.56 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.91 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.02 (m, 2H)
15		フマル酸	無色結晶 163-164°C アセトン	m/z 224 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub>	8.37 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.5, 8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.38 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.68 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.76 (m, 4H)

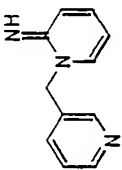
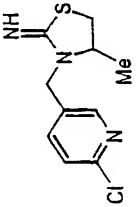
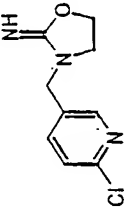
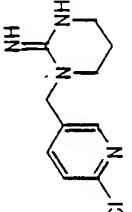
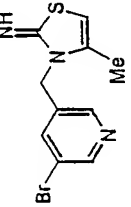
第 4 表

化合物 番号	化 学 構 造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
16		フマル酸	無色結晶 126-127°C アセトン	m/z 226 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O	8.42 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.86 (dd, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.39 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.35 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.08 (m, 2H)
17		フマル酸	無色結晶 122-124°C アセトン	m/z 242 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> S	8.39 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.69 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.92 (m, 2H)
18		フマル酸 (1/2分子)	無色結晶 182-184°C アセトン	m/z 224 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>3</sub> S	8.14 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.17 (dd, J=2.7, 8.3Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
19		フマル酸	無色結晶 187-188°C アセトン	m/z 284 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> S	8.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
20		フマル酸	乳白色結晶 150-153°C アセトニトリル	m/z 254 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> S	8.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)

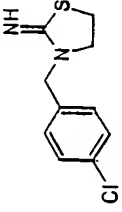
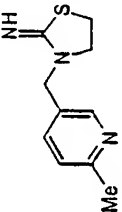
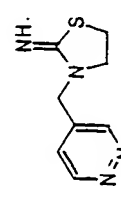
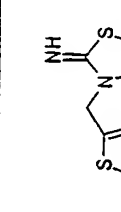
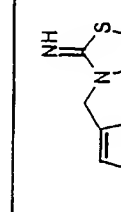
第5表

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
21		フマル酸 (1/2分子)	乳白色結晶 179-181°C アセトン	m/z 254 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> S	8.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.33 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.65 (t, J=7.3Hz, 3H)
22		フマル酸	淡赤褐色結晶 176-177°C アセトン	m/z 254 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	8.46 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.8, 9.5Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.46 (s, 2H)
23		フマル酸	淡黄色結晶 146-153°C アセトン	m/z 234 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub>	8.40 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.89 (dd, J=6.6, 7.1Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)
24		フマル酸	淡黄色結晶 175-177°C アセトン	m/z 234 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub>	8.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)
25		フマル酸 (1/2分子)	無色結晶 204-207°C アセトン	m/z 234 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub>	8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.89 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.85 (dd, J=1.7, 6.9Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.41 (s, 3H) in CD <sub>3</sub> OD

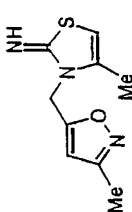
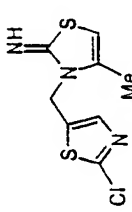
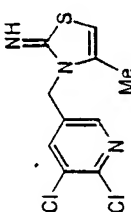
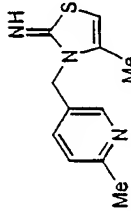
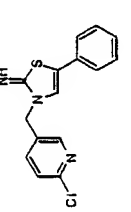
第6表

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
26		フマル酸	乳白色結晶 157-158°C アセトン	m/z 186 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>	8.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.56 (dd, J=1.6, 4.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=4.4, 8.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.52 (s, 2H)
27		塩酸 (2分子)	無色結晶 141-153°C アセトン	m/z 242 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> S	10.20 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.13 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.73 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.3Hz, 3H)
28		フマル酸	無色結晶 111-113°C アセトン	m/z 212 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O	8.45 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (t, J=8.1Hz, 2H), 3.61 (t, J=8.1Hz, 2H)
29		塩酸 (2分子)	無色結晶 170-173°C アセトン	m/z 225 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	8.36 (s, 1H), 7.95 (br, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (br, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 1.89 (m, 2H)
30		フマル酸	無色結晶 188-190°C アセトン	m/z 284 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> S	8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)

第 7 表

化合物 番号	化 学 構 造	塩	性 状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
31		フマル酸	無色結晶 192-195°C アセトニトリル	m/z 227 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> S	7.44 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.66 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.31 (t, J=7.2Hz, 2H)
32		フマル酸	無色結晶 158-160°C アセトン	m/z 208 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S	8.36 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.57 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.22 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)
33		フマル酸	淡褐色結晶 149-152°C アセトン	m/z 195 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	9.19 (d, J=2.9Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.57 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.68 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.32 (t, J=6.9Hz, 2H)
34		フマル酸	無色結晶 157-159°C アセトン	m/z 234 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	7.65 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.53 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.21 (t, J=6.8Hz, 2H)
35		フマル酸	無色結晶 145-146°C アセトン	m/z 198 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	6.59 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.66 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.27 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.22 (s, 3H)

糖 8 餅

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
36		塩酸 (2分子)	無色結晶 198-206°C アセトン	m/z 210 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	10.03 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)
37		フマル酸 (1/2分子)	無色結晶 165-167°C アセトン	m/z 246 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	7.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)
38		フマル酸	無色結晶 187-188°C アセトン	m/z 274 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	8.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
39		フマル酸	淡黄色結晶 155-159°C アセトン	m/z 220 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S	8.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)
40		フマル酸	淡褐色結晶 161-163°C アセトン	m/z 302 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> S	8.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.4, 8.2Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.23 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.98 (s, 2H)

第9表

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
41		フマル酸	淡褐色結晶 168-172°C アセトニトリル	m/z 302 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> S	7.94 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.29 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.93 (s, 2H)
42		フマル酸	無色結晶 193-197°C アセトニトリル	m/z 336 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S	7.98 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.48 (d+m, J=8.5Hz, 3H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.91 (s, 2H)
43		塩酸 (2分子)	無色結晶 199-201°C アセトン	m/z 304 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> S	10.22 (br, 1H), 10.11 (br, 1H), 8.48 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.2Hz, 8.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 5H), 5.29-5.33 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H)
44		塩酸	淡褐色結晶 >280°C 2-プロパノール	m/z 297 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	9.7 (br, 2H), 8.60 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.44 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.98 (dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.82 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 5.72 (s, 2H)
45		塩酸	淡褐色結晶 >275°C 2-プロパノール	m/z 263 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	9.8 (br, 2H), 8.75 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.59 (dd, J=1.4, 4.8Hz, 1H), 8.46 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.84 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.45 (dd, J=4.8, 7.8Hz, 1H), 5.73 (s, 2H)

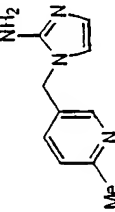
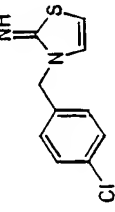
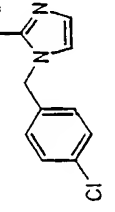
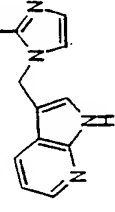
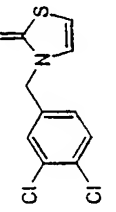
第10表

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
46		フマル酸	乳白色結晶 153-157°C アセトン	m/z 297 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	9.06 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.89 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.70 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.43 (s, 2H)
47		臭化水素酸	淡黄色結晶 236-237°C アセトニトリル	m/z 265 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	9.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.56 (dd, J=2.4, 9.8Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.7, 9.8Hz, 1H), 5.66 (s, 2H)
48		フマル酸	無色結晶 155-157°C アセトン	m/z 200 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>	9.94 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)
49		フマル酸 (1.5分子)	無色結晶 167-169°C アセトン	m/z 195 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	9.19 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.53 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 3.86 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.39 (t, J=7.2Hz, 2H)
50		フマル酸	淡黄色結晶 160-161°C アセトン	m/z 215 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> S	7.70 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.24 (s, 2H)

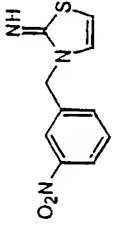
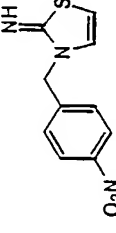
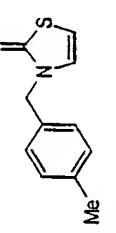
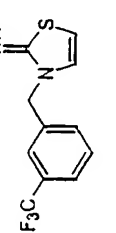
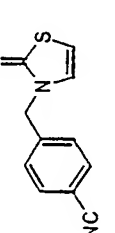
第 1 1 表

化合物 番号	化 学 構 造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
51		フマル酸 (1/2分子)	無色結晶 231-232°C アセトニトリル	m/z 237 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	8.22 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.5, 8.2Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) in CD <sub>3</sub> OD
52		フマル酸	無色結晶 160-167°C アセトン	m/z 176 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>5</sub>	9.13 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.45 (br, 2H), 5.07 (s, 2H),
53		フマル酸 (1/2分子)	淡褐色結晶 202-206°C アセトン	m/z 223 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>	8.29 (s, 1H), 7.68 (dd, J=2.1, 8.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.11 (s, 3H) in CD <sub>3</sub> OD
54		フマル酸	無色結晶 188-190°C アセトン	m/z 243 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.08 (s, 2H)
55		フマル酸	無色結晶 154-156°C アセトン	m/z 175 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	8.54 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.16 (s, 2H)

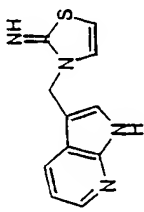
第 1 2 表

化合物 番号	化 学 構 造	塩	性 状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
56		フマル酸	無色結晶 155-156°C アセトン	m/z 189 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	8.36 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.63 (dd, J=1.8, 8.1Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.54 (s, 3H) in CD <sub>3</sub> OD
57		フマル酸	無色結晶 188-189°C アセトン	m/z 225 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.07 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.38 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.99 (s, 2H)
58		フマル酸	無色結晶 177°C アセトン	m/z 208 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub>	7.44 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.18 (br, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.02 (s, 2H)
59		フマル酸	淡褐色結晶 185-187°C アセトン	m/z 214 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub>	11.74 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.95 (br, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.14 (s, 2H)
60		フマル酸	淡黄色結晶 203-204°C アセトン	m/z 258 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.93 (s, 2H) in CD <sub>3</sub> OD

第 1 3 表

化合物 番号	化学構造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
61		フマル酸	無色結晶 199-208°C アセトン	m/z 236 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	8.16 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.23 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.05 (s, 2H)
62		フマル酸	無色結晶 177-179°C アセトン	m/z 236 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	8.22 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.06 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.33 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.10 (s, 2H)
63		フマル酸	無色結晶 189-190°C アセトン	m/z 205 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	7.19 (m, 4H), 7.08 (d, J=4.7Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.46 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)
64		フマル酸	無色結晶 187-190°C アセトン	m/z 259 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	7.61 (m, 4H), 7.08 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.31 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.05 (s, 2H)
65		フマル酸	無色結晶 212-213°C アセトン	m/z 216 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> S	7.87 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.38 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.45 (s, 2H) in CD <sub>3</sub> OD

第 1 4 表

化合物 番号	化 学 構 造	塩	性状 融点(°C) 結晶化溶媒	質量分析 実測値 分子式	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )
66		フマル酸	無色結晶 142-145°C アセトン	m/z 231 = (M+H) <sup>+</sup> C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	11.76 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.47 (m, 1H), 5.17 (s, 2H)

実験例 1 :  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する結合試験

本発明化合物の  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する親和性は、下記の方法で測定した。これは Pabreza L.A., Dhawan S. & Kellar K. J., *Mol. Pharm.*, **39**, 9-12 (1990) および Anderson D. J. & Arneric S. P., *Eur. J. Pharm.*, **253**, 261-267 (1994) の方法の変法である。

(1)  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体を含む膜標品の調製

10 動物は日本チャールズリバー (Charles River Japan) から入手したフィッシャー 344 (Fischer-344) 系雄性ラット (体重 200-240 g、9 週令) を、室温 ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ) および湿度 ( $55 \pm 5\%$ ) をコントロールした飼育室にて 1~4 週間飼育した。ラットは、12 時間の明暗サイクル (午前 7 時から午後 7 時までの明期間) 環境下にて、ステンレス製ケージを用いグループ (1 ケージ  
15 あたり 3-4 匹) で飼育し、ラット用飼料および水は任意に与えた。

$\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体を含む膜標品の調製は以下のように行った。すなわち、ラットを断頭により屠殺した直後に全脳を摘出し、氷冷した生理食塩水ですすいだ後、液体窒素により凍結させ  $-80^\circ\text{C}$  で保存した。凍結保存した脳を解凍して、氷冷した 10 容量の緩衝液 (50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , pH 7.4,  $4^\circ\text{C}$ ) 中でホモジナイザ (HG30、日立工機製) で 30 秒間ホモジナイズし、ホモジネートを遠心分離により沈降させた (10 分;  $1000 \times G$ ;  $4^\circ\text{C}$ )。上清を採集した後、沈渣に緩衝液を加え当初の半量とし、再度同条件でホモジナイズ、遠心分離を行った。2 回分の上清を  
20 合わせさらに遠心分離した (20 分;  $40000 \times G$ ;  $4^\circ\text{C}$ )。沈渣を緩衝液に懸濁し受容体結合実験に用いた。

(2)  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体結合実験

受容体結合実験は以下のように行った。すなわち、最終容量  $200 \mu\text{l}$  に被  
験化合物および  $[^3\text{H}]$  -サイチシン (Cytisine) ( $2 \text{ nM}$ ) を含む試験管に膜  
標品 ( $400 - 600 \mu\text{g}$  の蛋白質を含む) を添加した。試料を氷冷した水浴  
5 中で  $75$  分間インキュベーションした。真空下でブランデル (Brandel) マルチ  
マニホールド組織採集装置を用いて、 $0.5\%$  ポリエチレンイミンにあらかじめ  
浸漬したワットマン (Whatman) GF/B フィルターにより濾過した。緩衝液 ( $3 \times 1 \text{ ml}$ ) でフィルターを洗浄した。フィルターは  $3 \text{ ml}$  のクリアゾル I (  
ナカライテスク製) 中で計数した。非特異的結合は  $10 \mu\text{M}$  (–) -ニコチン  
10 存在下で測定した。

実験結果の解析はアキュフィットコンペティションプログラム (Accufit Competition Program = ベックマン (Beckman) 製) によって行った。

実験例 2 :  $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対する  
15 結合試験

本発明化合物の  $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体  
に対する親和性は、下記の方法で測定される。これは Garcha H. S., Thomas P.,  
Spivak C. E., Wonnacott S. & Stoleran I. P., *Psychopharmacology*, **110**,  
347-354 (1993) の方法の変法である。

20

(1)  $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体の調製

動物は前記の実験例 1 と同様の動物を用いた。

$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体の抽出は、以下の  
ように行った。ラットを断頭により屠殺した直後に後肢筋肉を摘出し、氷冷した  
25 生理食塩水ですすいだ後、液体窒素により凍結させ  $-80^\circ\text{C}$  で保存した。凍結  
保存した後肢筋肉を解凍して、氷冷した緩衝液 ( $2.5 \text{ mM}$  リン酸ナトリウムバ  
ッファー ( $\text{pH } 7.2$ ),  $90 \text{ mM}$   $\text{NaCl}$ ,  $2 \text{ mM}$   $\text{KCl}$ ,  $1 \text{ mM}$   $\text{ED}$

TA, 2mM benzamidine, 0.1mM benzethonium chloride, 0.1mM PMSF, 0.01% sodium azide) を、組織が40% (w/v) となるように加え、ウェアリングブレンダー (Waring blender; 34BL97, WARING PRODUCTS DIVISION DYNAMICS CORPORATION OF AMERICA) で60秒間ホモジナイズし、ホモジネートを遠心分離により沈降させた (60分; 20000×G; 4℃)。上清を除き、沈渣に緩衝液を湿重量1gに対し1.5ml加え、再度同条件でホモジナイズを行った。ホモジネートにTriton X100 (2%, w/v) を加え4℃で3時間攪拌し、遠心分離により沈降させた (60分, 100000×G; 4℃)。上清を筋肉抽出物として4℃で保存し、4週間以内に受容体結合実験に用いた。

#### (2) $\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体結合実験

受容体結合実験は以下のように行った。被験化合物を含む試験管に筋肉抽出物 (600–900  $\mu$ g の蛋白質を含む) を加え37℃で15分間インキュベーションした。 [ $^3$ H] -  $\alpha$ -ブングアロトキシシン ( $\alpha$ -Bgt) (1 nM) を加え、さらに2時間インキュベーションした。真空下でブランドル (Brandel) マルチマニホールド組織採集装置を用いて、0.5% ポリエチレンイミンにあらかじめ浸漬したワットマン (Whatman) GF/B フィルターにより濾過した。洗浄液 (10mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 150mM NaCl, pH 7.2, 室温) ( $5 \times 1$  ml) でフィルターを洗浄した。フィルターは3mlのクリアゾル I (ナカライテスク製) 中で計数した。非特異的結合は1  $\mu$ M  $\alpha$ -Bgt存在下で測定した。 $\alpha$ -Bgt (標識、非標識共に) を含む溶液は0.25% BSAを含む緩衝液を用いて調整した。受容体結合実験では、BSAの最終濃度が0.05%となるように0.25% BSAを含む緩衝液を適宜添加した。

実験結果の解析は前記の実験例1と同様の方法で行った。

本発明化合物、および参考化合物である (–) –ニコチンの受容体結合試験結

果を、下記第15表ないし第17表に示した。

第15表

化合物番号	受容体親和性 $K_i$	
	$\alpha 4 \beta 2^{*1}$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{*2}$
1	4.84 nM	4.9 $\mu$ M
2	3.5 nM	12.8 $\mu$ M
3	5.8 nM	(69%, 28%)
4	7.5 nM	(6%, 1%)
5	2.2 nM	7.65 $\mu$ M
6	15 nM	(44%, 15%)
7	3.1 nM	71.2 $\mu$ M
8	0.5 nM	10.2 $\mu$ M
9	22.2 nM	(86%, 49%)
10	8.7 nM	347 $\mu$ M
11	0.63 nM	(13%, 5%)
12	1.89 nM	(20%, -2%)
13	4.6 nM	(26%, 8%)
14	1.9 nM	(14%, 0%)
15	4.8 nM	(21%, 4%)
16	0.65 nM	(14%, -2%)
17	520 nM	(68%, 23%)
18	10.8 nM	5.8 $\mu$ M
19	10.5 nM	11.7 $\mu$ M
20	7.56 nM	(96%, 45%)
21	21.7 nM	(57%, 19%)
22	33.7 nM	(75%, 28%)
23	221 nM	(89%, 52%)
24	48.6 nM	(80%, 36%)
25	171 nM	(90%, 58%)
ニコチン	1.6 nM	182 $\mu$ M

\*<sup>1</sup> : 括弧内に示した数字は、化合物1  $\mu$ Mと、10  $\mu$ Mでの [<sup>3</sup>H] - C y t  
i s i n e 結合率を、コントロール%で示した。

5 \*<sup>2</sup> : 括弧内に示した数字は、化合物100  $\mu$ Mと、1000  $\mu$ Mでの [<sup>3</sup>H]  
-  $\alpha$  - B g t 結合率を、コントロール%で示した。

第16表

化合物番号	受容体親和性 K <sub>i</sub>	
	$\alpha 4 \beta 2^{*1}$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{*2}$
26	28.2 nM	41.6 $\mu$ M
27	53.1 nM	16.3 $\mu$ M
28	2.77 nM	39.8 $\mu$ M
29	0.25 nM	7.02 $\mu$ M
30	26.7 nM	22.5 $\mu$ M
31	93 nM	(37%, 10%)
32	10 nM	14.6 $\mu$ M
33	32 nM	(15%, 1%)
34	4.9 nM	(14%, -1%)
35	41 nM	(12%, -3%)
36	263 nM	(10%, 2%)
37	16.4 nM	22.9 $\mu$ M
38	10.6 nM	65.2 $\mu$ M
39	30.5 nM	10.8 $\mu$ M
40	355 nM	(71%, 35%)
41	32 nM	(79%, 30%)
42	290 nM	(75%, 35%)
43	37.1 nM	19.9 $\mu$ M
44	64 nM	(80%, 26%)
45	143 nM	(18%, 6%)
46	273 nM	(88%, 66%)
47	227 nM	(93%, 73%)
48	47.9 nM	56.3 $\mu$ M
49	(62%, 16%)	(18%, 14%)
50	27.1 nM	818 $\mu$ M
ニコチン	1.6 nM	182 $\mu$ M

\*<sup>1</sup> : 括弧内に示した数字は、化合物1  $\mu$ Mと、10  $\mu$ Mでの [<sup>3</sup>H] - Cyt  
isine 結合率を、コントロール%で示した。

\*<sup>2</sup> : 括弧内に示した数字は、化合物100  $\mu$ Mと、1000  $\mu$ Mでの [<sup>3</sup>H]  
-  $\alpha$  - Bgt 結合率を、コントロール%で示した。

第 17 表

化合物番号	受容体親和性 $K_i$	
	$\alpha 4 \beta 2^{*1}$	$\alpha 1 \beta 1 \gamma \delta^{*2}$
5 1	(96%, 33%)	(103%, 53%)
5 2	24.9 nM	302 $\mu$ M
5 3	226 nM	(98%, 56%)
5 4	9.72 nM	(113%, 52%)
5 5	43 nM	66 $\mu$ M
5 6	165 nM	545 $\mu$ M
5 7	11.9 nM	13 $\mu$ M
5 8	(62%, 16%)	(62%, 37%)
5 9	50.2 nM	1234 $\mu$ M
6 0	31.9 nM	61.3 $\mu$ M
6 1	65.4 nM	219 $\mu$ M
6 2	29.1 nM	79.8 $\mu$ M
6 3	160 nM	364 $\mu$ M
6 4	(60%, 15%)	(77%, 23%)
6 5	181 nM	311 $\mu$ M
6 6	16.1 nM	184 $\mu$ M
ニコチン	1.6 nM	182 $\mu$ M

\*<sup>1</sup> : 括弧内に示した数字は、化合物 1  $\mu$ M と、10  $\mu$ M での [<sup>3</sup>H] - C y t  
i s i n e 結合率を、コントロール%で示した。

\*<sup>2</sup> : 括弧内に示した数字は、化合物 100  $\mu$ M と、1000  $\mu$ M での [<sup>3</sup>H]  
5 -  $\alpha$  - B g t 結合率を、コントロール%で示した。

### 実験例 3 : ヒト $\alpha 4 \beta$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対するア ゴニスト作用

本発明化合物のヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に  
10 おけるアゴニスト作用は、下記の方法で測定した。これは Papke R. L., Thinsc  
hmidt J. S., Moulton B. A. Meyer E. M. & Poirier A., *Br. J. Pharmacol.*, 1  
20, 429-438 (1997) の方法の変法である。

(1) ヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体 c R N A の調

製

ヒトニコチン性アセチルコリンレセプター (h n A C h - R)  $\alpha 4$  および  $\beta 2$  cDNA のクローニングは、常法に従い、h n A C h - R  $\alpha 4$  cDNA および h n A C h - R  $\beta 2$  cDNA の塩基配列 (Monteggia et al., *Gene*, **155**, 189-193 (1995) および Anand R. and Lindstrom J., *Nucl. Acids Res.*, **18**, 4272 (1990)) に対応するDNAプライマーを合成し、Polymerase Chain Reaction (PCR) 法により h n A C h - R  $\alpha 4$  cDNA および h n A C h - R  $\beta 2$  cDNA を得た。得られた h n A C h - R  $\alpha 4$  cDNA および h n A C h - R  $\beta 2$  cDNA を、SP6 RNA プロモーターを有する cRNA 発現用ベクター (pSP64 polyA) に挿入した (h n A C h - R  $\alpha 4$  / pSP64 polyA および h n A C h - R  $\beta 2$  / pSP64 polyA)。制限酵素 EcoRI で発現用ベクターを切断後、キャップアナログ存在下で、SP6 RNA ポリメラーゼを作用させてトランスクリプションを行い、h n A C h - R  $\alpha 4$  cRNA および h n A C h - R  $\beta 2$  cRNA を得た。

(2) アフリカツメガエル卵母細胞でのヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体の発現

アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) から既に摘出済みの卵母細胞 (Oocytes) を購入 (北日本生物教材) し、測定に用いた。室温下、コラゲナーゼ (Sigma type I, 1mg/ml) を含む Ca-free modified Barth 液 (88mM NaCl, 1mM KCl, 2.4mM NaHCO<sub>3</sub>, 0.82mM MgSO<sub>4</sub>, 15mM HEPES, pH7.6) で90分間ゆっくりと震盪後、酵素を洗い出し、ピンセットで濾胞細胞を除去しながら卵母細胞を分離した。その後、抗生物質を加えた modified Barth 液 (88mM NaCl, 1mM KCl, 2.4mM NaHCO<sub>3</sub>, 0.41mM CaCl<sub>2</sub>, 0.82mM MgSO<sub>4</sub>, 15mM HEPES, pH

: 7. 6, 0. 1 v/v% Sigma製培養用ペニシリンおよびストレプトマイシン混液) 中に移した。この卵母細胞にオートマチックインジェクター (DRUMMOND SCIENTIFIC CO., NANOJECT) を用いて 1. 0 mg/ml に調整した cRNA を 50 nl (すなわち、1 卵母細胞あたり hnACh-R  $\alpha 4$  cRNA と hnACh-R  $\beta 2$  cRNA をそれぞれ 50 ng 含む) を注入し、さらに 4~14 日間、19℃ でインキュベートした。卵母細胞では、注入した cRNA が翻訳され、ヘテロ 5 量体  $[(\alpha 4)_2(\beta 2)_3]$  となり細胞膜上でイオンチャネルレセプターが形成される。

10 (3) ヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用の測定

膜電位固定法によるヒト  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体応答の記録は、次のように行なった。卵母細胞を、容量 50  $\mu$ l のチャンバーに静置し、アトロピン (1  $\mu$ M) を含む Ringer 液 (115 mM NaCl, 2. 5 mM KCl, 1. 8 mM  $\text{CaCl}_2$ , 10 mM HEPES, pH: 7. 3) で灌流 (流速: 1 ml/min) し、二電極膜電位固定法 (日本光電; CEZ-1250) により膜電位を -50 mV に固定した。試験化合物は、灌流液に添加し、惹起された内向き電流のピーク強度を計測した。試験化合物の前後でアセチルコリン (ACh) による反応を記録し、試験化合物による反応を標準化した。通常、摘出したばかりの卵母細胞では、内在性のムスカリン性アセチルコリン受容体応答 (受容体刺激により細胞内 Ca 濃度が上昇し、Ca 依存性 Cl チャンネルを活性化することによる内向き電流) が観察されるが、これはコラゲナーゼ処理あるいはアトロピン (1  $\mu$ M) で完全に消失することを確認した。また、コラゲナーゼ処理後、cRNA を注入しなかった卵母細胞では、ACh による応答は全く観察されなかった。したがって、hnACh-R  $\alpha 4$  cRNA および hnACh-R  $\beta 2$  cRNA を注入した卵母細胞で観察される反応 (受容体刺激により、主に Na が細胞内に流入することで惹起される内向き電

流)は新たに発現したヒト $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプニコチン性アセチルコリン受容体応答と考えられた。

- 本発明化合物、および参考化合物である(−)−ニコチンのアゴニスト作用試験結果を、下記表18に示した。

表18

化合物番号	アゴニスト作用 (ED50)* <sup>1</sup>	化合物番号	アゴニスト作用 (ED50)* <sup>1</sup>
1	(20%)	29	0.5 $\mu$ M
5	(4.9%)	31	(4%)
6	86.0 $\mu$ M	33	(6%)
7	(16%)	34	(13%)
8	4.2 $\mu$ M	44	(10%)
9	92.0 $\mu$ M	50	92.4 $\mu$ M
11	(47%)	55	(17%)
12	(21%)	56	(11%)
13	14.7 $\mu$ M	57	(23%)
14	27.1 $\mu$ M	59	(21%)
16	1.5 $\mu$ M	62	325 $\mu$ M
19	(3%)	ニコチン	11.4 $\mu$ M
28	15.5 $\mu$ M		

\*<sup>1</sup> : アセチルコリン10  $\mu$ Mでの反応を100%として算出した。括弧内に示した数字は、化合物100  $\mu$ Mでの反応を、コントロール%で示した。

10

以下に本発明化合物またはその薬理学的に許容される塩の、具体的な製剤例を示す。

#### 製剤例1 (錠剤)

化合物16	25 g
15 乳糖	130 g
結晶セルロース	20 g

とうもろこし澱粉	20 g
3 %ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液	100 ml
ステアリン酸マグネシウム	2 g

- 化合物 16、乳糖、結晶セルロースおよびとうもろこし澱粉を、60メッシュ  
5 ふるいで篩過し、均一に混合したのち、練合機にいれ、3 %ヒドロキシプロピル  
メチルセルロース水溶液を注加して練合した。次いで、16メッシュのふるいで  
篩過造粒し、50℃で送風乾燥した。乾燥後16メッシュのふるいを通して整  
粒を行い、ステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機で直径8mm、重量20  
0mgの錠剤を得た。

10

#### 製剤例 2 (カプセル剤)

化合物 28	25.0 g
乳糖	125.0 g
コーンスターチ	48.5 g
15 ステアリン酸マグネシウム	1.5 g

上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるよう十分に攪拌したのち、こ  
れを200mgずつゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

#### 製剤例 3 (注射剤)

- 20 1バイアル中に、化合物 29の塩酸塩の250mgを、粉末のまま充填する。  
用時、注射用蒸留水約4～5mlを添加して注射剤とする。

#### 産業上の利用可能性

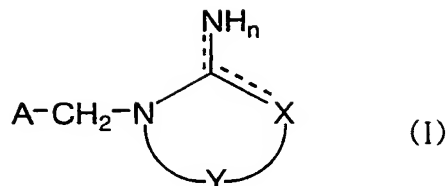
- 本発明に係る化合物は、中枢神経系のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受  
25 容体に対する結合能が高く、受容体に対するアゴニストまたはモジュレーターと  
して、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を活性化することができるた  
め、ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体を活性化することによって予防

または治療が可能と考えられる疾患に対し有効である。

特に本発明のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化剤は、具体的には、痴呆、老年痴呆、初老期痴呆、アルツハイマー (Alzheimer) 病、パーキンソン (Parkinson) 病、脳血管性痴呆、エイズ関連痴呆、ダウン症における  
5 痴呆、またツレット (Tourette) 症候群、脳梗塞慢性期の神経症状、頭部外傷による脳機能障害、不安、精神分裂病、うつ病、ハンチントン病、疼痛等に対する予防薬または治療薬として有用である。

## 請求の範囲

1. 次の一般式 (I) :



5

{式中、

Aは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を表わし、

Xは酸素原子、硫黄原子、炭素原子または窒素原子を表わし、

10 点線は結合の存在あるいは非存在を表わし、

nは1または2の整数を表わし、そして、

Yは、

(1) Xが酸素原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH_2-CH_2-O-$  または  $-CH_2-CH_2-O-$  を表わし、

15 (2) Xが硫黄原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH(R^1)-CH_2-S-$ ,  $-C(R^2)=C(R^3)-S-$  または  $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$  [式中、 $R^1 \sim R^3$ は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基を示す] を表わし、

(3) Xが炭素原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=C(R^4)-C(R^5)=C(R^6)-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$  または  $-N=C(R^7)-CH=CH-$  [式中、 $R^4 \sim R^7$ は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基を示す] を表わし、

20 (4) Xが窒素原子の時、 $-Y-X-$ で、 $-CH_2-CH_2-NH-$ ,  $-CH_2-C$

$H_2-CH_2-NH-$ ,  $-CH=C(R^8)-N=$  または  $-CH=C(R^9)-CH=N-$  [式中、 $R^8$  および  $R^9$  は、水素原子または置換されていてもよいフェニル基を示す] を表す。}

5 で表わされる化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、ニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化剤。

2. ニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体のアゴニストまたはモジュレーターであることを特徴とする特許請求の範囲第 1 項に記載のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化剤。

10

3. 特許請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化剤からなる脳循環疾患の予防または治療薬。

15 4. 特許請求の範囲第 1 項また第 2 項に記載のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化剤からなる神経変性性疾患、痴呆、運動失調症、ならびに神経および精神疾患の予防または治療薬。

20 5. 神経変性性疾患がアルツハイマー (Alzheimer) 病またはパーキンソン (Parkinson) 病であり、痴呆が脳血管性痴呆であり、運動失調症がツレット (Tourette) 症候群であり、神経および精神疾患が脳梗塞慢性期の神経症状、不安、または精神分裂病である特許請求の範囲第 4 項に記載の予防または治療薬。

25 6. 特許請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化剤からなる脳代謝改善、神経伝達機能改善、脳保護、記憶障害改善、または鎮痛作用を有する医薬品。

7. 特許請求の範囲第 1 項または第 2 項に記載のニコチン性アセチルコリン  $\alpha$

4  $\beta$  2 受容体の活性化剤からなる炎症性腸疾患の予防または治療薬。

8. 特許請求の範囲第 1 項に記載の一般式 (I) で表わされる化合物またはその薬理学的に許容される塩の、ニコチン性アセチルコリン  $\alpha$  4  $\beta$  2 受容体の活性化剤としての使用。

9. 特許請求の範囲第 1 項に記載の一般式 (I) で表される以下の化合物またはその薬理学的に許容される塩：

- 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノイミダゾリジン；
- 10 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノピロリジン；
- 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノピペリジン；
- 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - 1, 3 - オキサジン；
- 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - 1, 3 - チアジン；
- 15 3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール；
- 3 - (6 - ブロモ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール；
- 20 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4, 5 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール；
- 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 4 - エチル - 2 - イミノ - 2, 3 - ジヒドロチアゾール；
- 5 - クロロ - 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 1, 2 - ジヒドロピリジン；
- 25 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 3 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン；

- 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 5 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン ;
- 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン ;
- 5 2 - イミノ - 1 - (3 - ピリジル) メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン ;
- 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - メチルチアゾリジン ;
- 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノオキサゾリジン ;
- 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロピリミジン ;
- 10 3 - (5 - ブロモ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 3 - (4 - クロロベンジル) - 2 - イミノチアゾリジン ;
- 2 - イミノ - 3 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) メチルチアゾリジン ;
- 15 2 - イミノ - 3 - (4 - ピリダジニル) メチルチアゾリジン ;
- 3 - (2 - クロロ - 5 - チアゾリル) メチル - 2 - イミノチアゾリジン ;
- 2 - イミノ - 3 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) メチルチアゾリジン ;
- 2 - イミノ - 4 - メチル - 3 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 20 3 - (2 - クロロ - 5 - チアゾリル) メチル - 2 - イミノ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 3 - (5, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 2 - イミノ - 4 - メチル - 3 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 25 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;

- 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;
- 5 3 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 4 - フェニルチアゾリジン ;
- 2 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 3 - イミノ - 6 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロピリダジン ;
- 3 - イミノ - 6 - フェニル - 2 - (3 - ピリジル) メチル - 2, 3 - ジヒドロピリダジン ;
- 10 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 5 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリミジン ;
- 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 2 - イミノ - 5 - ニトロ - 1, 2 - ジヒドロピリジン ;
- 15 2 - イミノ - 1 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) メチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン ;
- 2 - イミノ - 3 - (3 - ピリダジニル) メチルチアゾリジン ;
- 2 - アミノ - 1 - (2 - クロロ - 5 - チアゾリル) メチルイミダゾール ;
- 2 - アミノ - 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 4, 5 - ジメチルイミダゾール ;
- 20 2 - アミノ - 1 - (5 - ピリミジル) メチルイミダゾール ;
- 2 - アミノ - 1 - (6 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル - 4 - メチルイミダゾール ;
- 2 - アミノ - 1 - (5, 6 - ジクロロ - 3 - ピリジル) メチルイミダゾール ;
- 25 2 - アミノ - 1 - (3 - ピリジル) メチルイミダゾール ;
- 2 - アミノ - 1 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) メチルイミダゾール ;
- 3 - (4 - クロロベンジル) - 2 - イミノ - 2, 3 - ジヒドロチアゾール ;

- 2-アミノ-1-(4-クロロベンジル)イミダゾール；  
2-アミノ-1-(7-アザ-3-インドリル)メチルイミダゾール；  
3-(3,4-ジクロロベンジル)-2-イミノ-2,3-ジヒドロチアゾール；
- 5 2-イミノ-3-(3-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロチアゾール；  
2-イミノ-3-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロチアゾール；  
2-イミノ-3-(4-メチルベンジル)-2,3-ジヒドロチアゾール；  
2-イミノ-3-(3-トリフルオロメチルベンジル)-2,3-ジヒドロチアゾール；
- 10 3-(4-シアノベンジル)-2-イミノ-2,3-ジヒドロチアゾール；  
3-(7-アザ-3-インドリル)-2-イミノ-2,3-ジヒドロチアゾール。
10. 特許請求の範囲第9項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩  
15 を有効成分とするニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤。
11. ニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体のアゴニストまたはモジュレーターであることを特徴とする特許請求の範囲第10項に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤。  
20
12. 特許請求の範囲第10項または第11項に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる脳循環疾患の予防または治療薬。
13. 特許請求の範囲第10項または第11項に記載のニコチン性アセチルコリン $\alpha 4 \beta 2$ 受容体の活性化剤からなる神経変性性疾患、痴呆、運動失調症、なら  
25 びに神経および精神疾患の予防または治療薬。

1 4. 神経変性疾患がアルツハイマー (Alzheimer) 病またはパーキンソン (Parkinson) 病であり、痴呆が脳血管性痴呆であり、運動失調症がツレット (Tourette) 症候群であり、神経および精神疾患が脳梗塞慢性期の神経症状、不安、または精神分裂病である特許請求の範囲第 1 3 項に記載の予防または治療薬。

5

1 5. 特許請求の範囲第 1 0 項または第 1 1 項に記載のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化剤からなる脳代謝改善、神経伝達機能改善、脳保護、記憶障害改善、または鎮痛作用を有する医薬品。

10 1 6. 特許請求の範囲第 1 0 項または第 1 1 項に記載のニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化剤からなる炎症性腸疾患の予防または治療薬。

1 7. 特許請求の範囲第 9 項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の、ニコチン性アセチルコリン  $\alpha 4 \beta 2$  受容体の活性化剤としての使用。

15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01190

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/73, 417/06, 401/06, 413/06, 233/88, A61K31/44, 4439, 444,  
506, 501, 5355, 427, 4168, A91P43/00, 25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/00-73, 417/00-06, 401/00-06, 413/00-06, 233/00-88,  
A61K31/00-5355, A91P43/00, 25/00-28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 4956356, A (BAYER A. G.), 11 September, 1990 (11.09.90) & JP, 2-19378, A & EP, 344500, A1 (EXAMPLES 7, 8)	9
X	US, 4298734, A (MEAD JHONSON AND CO.), 3 November, 1981 (03.11.81) & US, 4404380, A & US, 4366156, A & US, 4489078, A (Column 24, Formula XIX; Column 32, Formula XV)	9
PX PA	LATLI, B.; D'AMOUR, K; CASIDA, J. E. Novel and potent 6-chloro-3-pyridinyl ligands for the alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. J. Med. Chem., Vol.42, No.12, pp.2227-2234 (17 June, 1999) (Compounds 1-5, 8-10, 15)	9 1-8, 10-17
A	US, 5736550, A (NISSINFLOUR MILLING CO. LTD.) 7 April, 1998 (07.04.98) & WO, 95/31442, A1 & EP, 760368, A	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
29 May, 2000 (29.05.00)

Date of mailing of the international search report  
13.06.00

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01190

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5547965, A (BAYER A. G.) 20 August, 1996 (20.08.96) & JP, 7-300415, A & EP, 679397, A	1-17
PA	Zhao, S.; Freeman, J. P.; Bacon, C. L.; Fox, G. B.; O'Driscoll, E.; Foley, A. G.; Kelly, J.; Ferrell, U.; Regan, C.; Mizzak, S.A.; Szmuszkowicz, J. Syntheses of 1,2-diamino and 1,2-aminoalcohol derivatives in the piperidine and pyrrolidine series as anti-amnesic agents. Bioorg. Med. Chem., Vol.7, No.8, pp.1647-1654 (1999 Aug.)	1-17
PA	D'AMOUR, K. A.; CASIDA, J. E. Desnitroimidacloprid and Nicotine Binding Site in Rat Recombinant $\alpha 4 \beta 2$ Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor. Pestic. Biochem. Physiol, Vol.64, No.1, pp.55-64 (1999 May)	1-17

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/01190

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/73, 417/06, 401/06, 413/06, 233/88, A61K31/44, 4439, 444, 506, 501, 5355, 427, 4168, A91P43/00, 25/28

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/00-73, 417/00-06, 401/00-06, 413/00-06, 233/00-88, A61K31/00-5355, A91P43/00, 25/00-28

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 4956356, A (BAYER A. G.) 11. 9月. 1990 (11. 09. 90) &JP, 2-19378, A &EP, 344500, A1 (EXAMPLE 7, 8)	9
X	US, 4298734, A (MEAD JHONSON AND CO.) 3. 11月. 1981 (03. 11. 81) &US, 4404380, A &US, 4366156, A &US, 4489078, A (Column 24 Formula XIX, Column 32 Formula XV)	9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 05. 00

国際調査報告の発送日

13.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵



4P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PA	LATLI, B. ;D' AMOUR, K;CASIDA, J. E. Novel and potent 6-chloro-3-pyridinyl ligands for the alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. J. Med. Chem. , Vol. 42, No. 12, p. 2227-2234(1999 Jun 17) (Compounds 1-5, 8-10, 15)	9 1-8, 10-17
A	US, 5736550, A(NISSINFLOUR MILLING CO. LTD. ) 7. 4月. 1998(07. 04. 98) &WO, 95/31442, A1 &EP, 760368, A1	1-17
A	US, 5547965, A(BAYER A. G. )20. 8月. 1996(20. 08. 96) &JP, 7-300415, A &EP, 679397, A	1-17
PA	Zhao, S. ;Freeman, J. P. ;Bacon, C. L. ;Fox, G. B. ;O' Driscoll, E. ; Foley, A. G. ;Kelly, J. ;Farrell, U. ;Regan, C. ;Mizsak, S. A. ; Szmuszkowicz, J. Syntheses of 1,2-diamino and 1,2-aminoalcohol derivatives in the piperidine and pyrrolidine series as anti-amnesic agents. Bioorg. Med. Chem. , Vol. 7, No. 8, p. 1647-1654(1999 Aug. )	1-17
PA	D' AMOUR, K. A. ;CASIDA, J. E. Desnitroimidacloprid and Nicotine Binding Site in Rat Recom binant alpha4beta2 Neuronal Nicotinc Acetylcholine Receptor. Pestic. Biochem. Physiol, Vol. 64, No. 1, p. 55-64(1999 May. )	1-17